



УКРАЇНА

(19) UA (11) 61062 (13) U
(51) МПК (2011.01)
A61K 33/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ДИФУЗНОГО НЕТОКСИЧНОГО ЗОБА У ДІТЕЙ В РЕГІОНІ З ВИСОКИМ РІВНЕМ ЗАБРУДНЕННЯ ОТОЧУЮЧОГО СЕРЕДОВИЩА

1

2

(21) u201014322

(22) 30.11.2010

(24) 11.07.2011

(46) 11.07.2011, Бюл.№ 13, 2011 р.

(72) МАМЕНКО МАРИНА ЄВГЕНІВНА, ЄРОХІНА
ОКСАНА ІВАНІВНА, БЄЛИХ НАТАЛІЯ АНАТОЛІЙ-
ВНА, БУГАЄНКО ОКСАНА ОЛЕКСАНДРІВНА

(73) ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД "ЛУГАНСЬКИЙ ДЕР-
ЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ"

(57) Спосіб профілактики та лікування дифузного нетоксичного зоба у дітей в регіоні з високим рівнем забруднення оточуючого середовища, який **відрізняється** тим, що з метою протекції щитовидної залози від дії промислових зобогенів рекомендується профілактичний прийом калію йодиду у віковій дозі (дітям до 6 років – 50 мкг/добу, 6-12 років - 100 мкг/добу, з 12 років - 150 мкг/добу) в 1 прийом.

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до педіатрії, дитячої ендокринології, та може бути використана для профілактики зоба у дітей, що мешкають у регіонах із високим антропогенним навантаженням.

Актуальність предмету корисної моделі пов'язана з підвищенням частоти захворювань щитовидної залози у дітей, переважно за рахунок дифузного нетоксичного зоба, у тому числі в регіонах, що традиційно вважалися "неендемичними". Патологічні зміни, що виникають в гіпофізарно-тиреοїдній системі на різних етапах розвитку зоба, призводять до порушень фізичного, інтелектуального та статевого розвитку дітей, підвищення частоти захворювань серцево-судинної, нервової та інших систем.

Формування зоба у населення промислових регіонів традиційно пов'язували з інтенсивним впливом зобогенів оточуючого середовища. Низкою наукових досліджень останніх років доведено, що головним механізмом впливу ендокринних ди-зрапторів на щитовидну залозу є порушення інтра-тиреοїдного засвоєння йоду, що призводить до виникнення відносної йодної недостатності. Роз-виток зоба в таких умовах є компенсаторною реакцією на зниження синтезу гормонів щитовидної залози внаслідок інтра-тиреοїдного дефіциту йоду як головного будівельного матеріалу для тирокси-ну та трийодтироніну. Якщо дефіцит йоду не лікві-дувати, виснаження механізмів компенсації приз-водить із часом до формування синдрому гіпотиреозу, вузлового зоба, функціональної авто-номії, а іноді навіть злоякісних новоутворень щи-топодібної залози. Ефективна профілактика та лікування цих складних патологічних станів мож-

лив лише на доклінічному етапі захворювань, який має місце саме в дитячому віці.

Загальнонаціональне дослідження вживання населенням харчових мікронутрієнтів, проведене в 2002 році Інститутом ендокринології та обміну речовин АМН України ім. В.П. Комісаренка, Інститу-том медицини праці АМН України та Дитячим Фо-ндом ООН (ЮНІСЕФ), довело актуальність проблеми йодного дефіциту для всієї території України, у тому числі для промислового Сходу, Центру та Півдня країни. Але в цих регіонах вплив зобогенів антропогенного походження призводить до приєднання до абсолютного йодного дефіциту ще й відносної йодної недостатності.

В експериментальних дослідженнях на щурах доведено, що повноцінна за вмістом йоду дієта є найефективнішим способом захисту щитовидної залози від впливу зобогенів будь-якого походжен-ня. Популяційні дослідження в багатьох розвину-тих країнах світу продемонстрували зниження рів-ня поширеності тиреοїдної патології після введення масової йодної профілактики, незалежно від рівня забруднення оточуючого середовища.

Найбільш відомим способом профілактики зо-ба в світі є вживання йодованої солі (ВО-ОЗ/ЮНІСЕФ/МРКІДЗ, 2001, 2007). Загальне уні-версальне йодування солі в країні визнається міжнародними експертами найбільш ефективним методом профілактики йододефіцитних захворю-вань. Однак, такий метод є ефективним лише за умов наявності відповідного законодавства, яке в Україні не існує. В умовах відсутності загальної обов'язкової йодизації солі в країні альтернативою вважається проведення індивідуальної та групової профілактики.

(19) UA (11) 61062 (13) U

Існують способи профілактики йодного дефіциту та лікування йододефіцитних захворювань, які базуються на прийманні біологічно активних добавок, наприклад "Біостар плюс спіруліна" (Пат. № 41089A UA, МПК7 А61К 33/18. Спосіб профілактики йодного дефіциту у дітей. - 2001), "Йодіс" (Пат. № 67154A UA, МПК7 А61К 33/18. Спосіб компенсації йодного дефіциту у дітей. - 2004). Однак сучасні міжнародні консенсуси забороняють використовувати для профілактики йодного дефіциту харчові добавки із неконтрольованим вмістом йоду, особливо виготовлені з водоростей.

Тривалий час для профілактики зоба в ендемічних регіонах використовували спосіб, який базувався на прийманні калію йодиду у вигляді препарату антиструмін (Петеркова В.А., Герасимов Г.А., Свириденко Н.Ю. та співавт. Альтернативные методы проведения профилактики йодной недостаточности у детей // Педиатрия. - 1996. - № 6. - С. 72-77), але цей препарат містить високі дози йоду, що призводить до ускладнення схем прийому та до нерівномірного надходження йоду в організм.

У теперішній час створені препарати калію йодиду, які містять фізіологічні вікові дози йоду, що спрощує проведення профілактичних та лікувальних заходів (Профілактика йододефіцитних захворювань у дітей (методичні рекомендації). - Київ. - 2009). Такий спосіб йодної профілактики є найбільш фізіологічним, оскільки дозволяє проводити індивідуальну та групову профілактику йододефіцитних захворювань шляхом щоденного надходження в організм йоду в кількості, що відповідає потребам людини в залежності від віку та функціонального стану. Даний спосіб найбільш ефективний з існуючих, але використовувався переважно в регіонах із ізольованим йодним дефіцитом. Він вибраний як прототипу.

У рекомендаціях, щодо профілактики захворювань щитовидної залози у мешканців промислових міст, акцент традиційно робився на додержання гігієнічних рекомендацій та експозиційної профілактики шляхом розташування житла та дитячих колективів на віддаленні від промислових об'єктів (С.В. Капранов, 2007). Такий спосіб обмежений у своїй ефективності, оскільки не дозволяє повністю виключити вплив забруднювачів оточуючого середовища і не створює ефективної протекції за рахунок йодної профілактики.

Метою корисної моделі є підвищення ефективності існуючого способу профілактики дифузного нетоксичного зоба в дітей, що мешкають у регіонах із високим антропогенним забрудненням оточуючого середовища.

Поставлена задача вирішується шляхом введення калію йодиду у вікових дозуваннях поряд із додержанням гігієнічних рекомендацій.

Наша пропозиція щодо додаткового включення калію йодиду до схем профілактики дифузного нетоксичного зоба у дітей промислового регіону

базується на встановленій нами під час епідеміологічного дослідження та клінічного спостереження за дітьми закономірності, яка полягає у позитивному впливі дотації йоду на зниження об'єму щитовидної залози у дітей із зобом, що мешкають в екологічно несприятливих умовах, а також зменшення кількості нових випадків зазначеного захворювання при проведенні йодної профілактики.

Заявлений спосіб здійснюється таким чином: дітям, що мешкають в екологічно забруднених районах, призначають калію йодид у вікових дозуваннях (дітям молодшого віку 50 мкг/добу, дітям 6-12 років - 100 мкг/добу, підліткам з 12 років - 150 мкг/добу) крім випадків тиреотоксикозу будь-якого походження та індивідуальної непереносимості препаратів йоду.

Для підтвердження ефективності заявленого способу профілактики зоба у дітей було проведено динамічне спостереження протягом року за 64 дітьми молодшого шкільного віку (6-12 років), відібраних методом систематичної випадкової вибірки під час проведення 30-кластерного дослідження (рекомендації ВООЗ/МРКІДЗ/ЮНІСЕФ, 2001,2007) на базі загальноосвітніх шкіл у місті

Алчевськ Луганської області (2 кластери). Дослідження проводилося після одержання висновку етичної комісії при Луганському державному медичному університеті, згоди органів місцевої влади, вчителів та батьків дітей. Родинам дітей було запропоновано відповісти на запитання анкети, надати зразок солі, яка використовується у домогосподарстві для приготування їжі. Дітям проводилися антропометрія, визначення добової йодурії (реакція Sandell-Kolthoff), пальпація щитовидної залози (ЩЗ), визначення її розмірів та структури за допомогою ультразвукового дослідження (Аloka SSD-1400 із лінійним датчиком із частотою 7,5 МГц). Для експрес-аналізу вмісту йоду у зразках солі використовувалися індикатори для йодованої солі (ТОВ КНВП "Йод", ТУ У30215858.001-2001) [4,5].

Стан забруднення повітря моніторувався Алчевською міською санітарно-епідеміологічною станцією із розрахунком загальної кількості проб із перебільшенням гранично допустимих концентрацій максимальних разових (ГДКм.р.), мінімальної, максимальної та середньої концентрації та кратності перебільшення ГДКм.р. за кожною речовиною (комп'ютерна система моніторингу "Воздух-1", розроблена міською СЕС).

При обробці результатів дослідження використовувалися стандартні засоби Microsoft Excel 2003 із розрахунком параметричних та непараметричних критеріїв.

В таблиці 1 наведені результати моніторингу оточуючого середовища. Школа № 3 розташована безпосередньо на межі санітарно-захисної зони Алчевського металургійного комбінату на відстані 1-1,5 км від основних промислових забруднювачів повітря.

Таблиця 1

Середні концентрації забруднювачів повітря
в залежності від відстані до промислових підприємств

Речовина - забруднювач	Середні концентрації, мг/м ³				р
	Відстань від промислових об'єктів менш 1-1,5 км		Відстань від промислових об'єктів 5-5,5 км		
	M±m	δ	M±m	δ	
Пил	0,5029±0,0045	0,0887	0,2664±0,0010	0,0191	<0,001
Окис вуглецю	4,4402±0,0119	0,2324	3,2882±0,0126	0,2318	<0,001
Двоокис азоту	0,0314±0,0007	0,0139	0,0159±0,0004	0,0081	<0,001
Сірчаний ангідрид	0,3653±0,0038	0,0738	0,1601±0,0026	0,0470	<0,001
Сірководень	0,0026±0,0002	0,0034	8,76 ⁻⁵ ±6,7 ⁻⁶	1,24 ⁻⁴	<0,001
Фенол	0,0008±0,0001	0,0012	1,35 ⁻⁴ ±2,07 ⁻⁵	3,82 ⁻⁴	<0,001

Примітка, p - достовірність різниці між показниками.

Школа № 6 знаходиться в "спальному" районі міста на відстані 5-5,5 км від основних промислових об'єктів. Встановлено, що концентрація головних речовин-забруднювачів повітря перебільшує гранично допустимі концентрації значно частіше в районах, безпосередньо наближених до промислових підприємств. Середні концентрації головних забруднювачів атмосфери за останні 8 років (середня тривалість життя обстежених дітей) у повітрі були вірогідно вищими в районі мешкання та навчання дітей школи № 3 (пилу - в 1,9 рази, окису вуглецю - в 1,4 р., двоокису азоту - майже в 2 рази, сірчаного ангідриду - в 2,3 р., сірководню - в 29,3 р. та фенолу в 5,9 р. (p<0,001 за всіма показниками). Сумарний показник забруднення атмосферного

повітря (ΣПЗ) склав в районі середньої школи № 3 345,20±19,68 %, а в районі школи № 6 - 171,39±10,26 %, (p<0,001). Таким чином, наведені дані доводять, що діти, які навчаються та постійно мешкають на відстані 1-1,5 км від Алчевського металургійного комбінату отримують значно більш інтенсивне аерогенне навантаження, ніж їх однолітки, які мешкають та навчаються на відстані 5-5,5 км від АМК.

Співставлення отриманих під час обстеження дітей клінічних даних (табл. 2) продемонструвало, що за частотою дифузного зоба діти, які навчаються та мешкають в зоні особливого екологічного неблагополуччя, значно випереджували своїх однолітків із "спальних" районів міста.

Таблиця 2

Результати клінічного та біохімічного обстеження
учнів молодших класів в залежності від розташування кластера

Параметр	Відстань від промислових об'єктів 1-1,5 км (n=30)	Відстань від промислових об'єктів 5-5,5 км (n=30)	p
Вік (роки)	8,6±2,2	8,1±1,9	>0,05
Стать (ж/ч)	16/14	46/50	>0,05
Медіана йодурії (мкг/л)	85	81	>0,05
Частота зоба (нормативи ВО-ОЗ/МРКІДЗ, 2001) (%)	54,8±8,9	6,1±4,1	<0,001
Частота зоба (нормативи ВО-ОЗ/МРКІДЗ, 2007) (%)	87,1±6,0	33,3±8,2	<0,05

Примітка, p - достовірність різниці між показниками.

Якщо порівняти отримані в обстежених школах розміри ЩЗ у молодших школярів із нині діючими в Україні стандартами (ВООЗ/МРКІДЗ/ЮНІСЕФ, 2001), діагноз "дифузний зоб" можна встановити 54,8±8,9 % дітей школи № 3 у порівнянні із 6,1±4,1 % учнів ЗШ № 6 (p<0,001). А за нормативами ВО-ОЗ, 2007 р. дифузний зоб мають 87,1±6,0 % та 33,3±8,2 % дітей в обстежених школах відповідно (p<0,05). Проведений кореляційний аналіз продемонстрував значимий вплив показників інтенсивності забруднення атмосферного повітря на час-

тоту еутиреоїдного зоба в молодших школярів промислових районів Луганської області (r=0,9).

Дітям, поряд із дієтичними та гігієнічними рекомендаціями (відомий спосіб), були призначені профілактичні дози калію йодиду із урахуванням віку обстежених дітей (Йодомарин 100 1½ таблеток 1 раз на добу) - запропонований спосіб. Контрольні обстеження (анкетування, пальпація, УЗД ЩЗ, визначення рівню йодурії) проводили через 3, 6, 12 міс. Аналіз даних спостереження в катamnезі більше року продемонстрував, що ефективна корекція йодного статусу (медіана йодурії більш 100

мкг/л) призводить до поступового зменшення кількості зобів у дітей ($p < 0,01$) та відсутності нових випадків захворювання. Застосування фізіологічної добової дози йоду з профілактичною та лікувальною метою не викликало жодного випадку йодизму, чи інших побічних явищ у дітей контингенту спостереженням.

Позитивний ефект від терапії йодидами підтверджує думку, що вплив ендокринних дизрапторів довкілля на щитовидну залозу реалізується за умов недостатнього йодного забезпечення. Ліквідація йодного дефіциту дозволяє значно покращити епідеміологічну ситуацію щодо захворювань щитовидної залози, навіть у регіонах екологічного неблагополуччя.

Таким чином, отримані нами дані підтверджують ефективність заявленого способу профілактики та лікування зоба в клінічній практиці.

Наводимо конкретні приклади використання заявленого способу.

Приклад 1.

Хвора Б., 9 років, учениця 3 класу, мешкає у шахтарському місті Антрацит, діагноз дифузного зоба вперше встановлено під час скринінгового дослідження. При обстеженні виявлені скарги на швидку втомлюваність, дратівливість, зниження пам'яті та уваги. Дані скарги з'явилися протягом останнього року та пояснювались із боку батьків шкільним навантаженням. За результатами анкетування батьків в раціоні дитини виявлено зменшення споживання продуктів багатих на йод, та залізо, засоби йодної профілактики у родині не застосовувались. При антропометрії встановлено зниження маси нижче середньої для даного віку (23,1 кг) та середній зріст (123,5 см). При пальпаторному дослідженні щитоподібна залоза збільшена, безболісна, м'яко-еластична, рухлива, поверхня рівна. УЗД ЩЗ об'єм 7,0 мл (97 перцентиль - 4,2 мл), збільшена рівномірно, ехогенність нормальна, ехоструктура однорідна.

При лабораторному обстеженні хворої Г встановлено: зниження рівня екскреції йоду з сечею до 78,6 мкг/л, підвищення рівня ТТГ до 4,4 мОД/мл, рівень віл. T_4 на нижній межі норми (12,35 пмоль/л). Таким чином, відмічені зсуви з боку біохімічних показників свідчать про наявність у дитини дифузного нетоксичного зобу, субклінічного гіпотиреозу.

Проведено лікування згідно зі заявленим способом, а саме призначено калію йодид ("Йодомарин") по 100 мкг 1 раз на добу перорально протягом 6 міс.

У результаті проведеного лікування самопочуття хворої суттєво покращилося вже на 1 місяці лікування. Після 3-х місяців об'єм ЩЗ залози зменшився на 29 % (6,2 мл). Поряд з позитивною клінічною динамікою відмічена чітко виражена тенденція до покращення вивчених біохімічних показників крові у хворої: знизився рівень ТТГ (2,6 мОД/мл).

Через 6 місяців призначення препаратів у клінічному плані була досягнута повна ремісія патологічного процесу та нормалізація біохімічних показників. Розмір щитовидної залози

нормалізувався та становив 4,9 мл, добова йодурія 132 мкг/мл, ТТГ 1,9 мОД/мл. Отже, відмічена ліквідація зсувів біохімічних показників із їх повним відновленням. Дитині було рекомендовано продовжувати профілактичний прийом калію йодиду. Диспансерний нагляд протягом 1 року дозволив встановити тривалість та повноцінність досягнутої клінічної ремісії захворювання. Самопочуття та загальний стан дитини залишилися задовільними, рецидивів зоба не зареєстровано.

Приклад 2.

Дівчинка К., 8 років, учениця 3 класу, мешкає у промисловому місті Рубіжне, під час скринінгового дослідження скарг не має. За результатами анкетування батьків в раціоні дитини виявлено зменшення споживання продуктів багатих на йод та залізо, засоби йодної профілактики у родині не застосовувались. Обтяжений анамнез - у матері багатовузловий зоб. Антропометричні показники: маса тіла 33,5 кг, зріст 136 см. При пальпаторному дослідженні щитоподібна залоза не збільшена, безболісна, м'яко-еластична, рухлива, поверхня рівна. УЗД ЩЗ об'єм 5,1 мл (97 перцентиль - 5,9 мл), ехогенність нормальна, ехоструктура однорідна.

При лабораторному обстеженні встановлено: зниження рівня екскреції йоду з сечею до 93,1 мкг/л, рівень ТТГ 3,7 мОД/мл, рівень віл. T_4 на нижній межі норми - 12,4 пмоль/л. Таким чином, дівчинка має ризик розвитку зоба.

Проведено профілактичні заходи згідно із заявленим способом, а саме призначено калію йодид ("Йодомарин") по 100 мкг 1 раз на добу перорально протягом 12 міс.

Через 12 місяців після призначення препаратів при проведенні контрольного дослідження скарг не має. Розмір щитовидної залози дещо зменшився - 4,9 мл, добова йодурія 112 мкг/мл, ТТГ 1,63 мОД/мл. Доведена ефективність профілактичних заходів. Дитині було рекомендовано продовжувати профілактичний прийом калію йодиду.

Наведені дані свідчать про те, що використання заявленого способу профілактики та лікування ендемічного зоба в легкій йодній недостатності та високому антропогенному навантаженні є корисним, оскільки він дозволяє знизити частоту зоба, запобігає появі нових випадків захворювання. Спосіб патогенетично обґрунтований, так як він сприяє нормалізації показників крові та нормалізації об'єму щитовидної залози.

Заявлений спосіб легко доступний для використання, оскільки не потребує дорогих препаратів та обладнання, він оснований на призначенні дітям препарату, який є в достатній кількості в аптечній мережі України, доступний за ціною, добре переноситься. Нами не було відмічено ніяких несприятливих побічних реакцій на введення препаратів калію йодиду у тих дозах, які вказані у корисній моделі. Виходячи з вищенаведеного, заявлений спосіб може бути рекомендований для широкого використання у практиці педіатрів, сімейних лікарів та лікарів загальної практики, дитячих ендокринологів.

